

# KONINKRIJK BELGIË

N<sup>o</sup> 1.228

Notif. 24-6-1964

NAAMVERANDERING

N. r. Janssen Pharmaceutica

NIEUW ALLES

Turnhoutsebaan, 30.

BEERSE



Internationale Klassificatie :

C 07 d

Octrooi ter inzage gelegd op :

3-4-1961

## UITVINDINGSOCTROOI

De Minister van Economische Zaken,

Gezien de octrooiwet van 24 Mei 1854 ;

Gezien het Unieoverdrag tot bescherming van de nijverheidseigendom ;

Gezien het proces-verbaal op 10 maart 1961 te 15 uur 30

ten burele van het Arrondissementscommissariaat van Turnhout opgemaakt ;

### BESLUIT :

Artikel 1. — Er wordt aan Dhr Paul A. J. JANSSEN,

Antwerpse steenweg, 30 te Vosselaar,

vert. door Dhr Ludo J. M. van Bauwel, Beerse Heide, 1 te Gierle,

een uitvindingsoctrooi verleend voor : Nieuwe 1-arylalkyl-4-arylpiperidine-carboxamiden en werkwijzen ter bereiding daarvan,

dewelke hij verklaart het voorwerp uitgemaakt te hebben van een octrooiaanvraag ingediend in de Verenigde Staten van Amerika op 14 maart 1960.

Artikel 2. — Dit octrooi wordt hem verleend zonder vooronderzoek, op zijn eigen verantwoording, zonder waarborg hetzij voor de wezenlijkheid, de nieuwigheid of de verdiensten der uitvinding, hetzij voor de nauwkeurigheid der beschrijving, en onverminderd de rechten van derden.

Bij dit besluit moet het dubbel gevoegd blijven van de beschrijving en van de tekeningen der uitvinding, door de belanghebbende getekend, en tot staving van zijn octrooiaanvraag ingediend.

Brussel, de 31 maart 1961.

BIJ SPECIALE MACHTIGING :

DE MINISTER-GEZOND

J. HAMELS.

601228

Beschrijving

behorende bij de

Ootrooiaanvraag

van

Dr. Paul Adriaan Jan Janssen te Vosselaar,

tot het bekomen van een Uitvindingsoetroot, dragende als titel :

" Nieuwe 1-aroylalkyl-4-arylpiperidinecarboxamiden alsmede werkwijze  
ter bereiding daarvan "

voor welke uitvinding tevens aanspraak wordt gemaakt op de voorrangsvor-  
dering, voortvloeiende uit een eerste ootrooiaanvraag, op 14 maart 1960 in-  
gediend, op naam van dezelfde aanvrager, bij het United States Patent Of-  
fice te Washington, Verenigde Staten van N. Amerika, en aldaar ingeschreven  
onder de nummer 14.570.

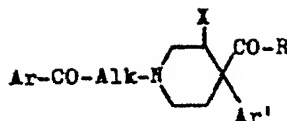
---

Nieuwe 1-aroylalkyl-4-arylpiperidinecarboxamiden

alsmede werkwijzen ter bereiding daarvan.

Onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe reeks 1-aroylalkyl-  
4-arylpiperidinecarboxamiden met volgende formule :

601228



waarin Ar een lid is van de klasse bestaande uit phenyl, lager alkylphenyl, xyllyl, halophenyl, methoxyphenyl en thienyl radicalen;

Ar' een lid is van de klasse bestaande uit phenyl, lager alkylphenyl, xyllyl, halophenyl, methoxyphenyl, en trifluoormethylphenyl radicalen;

5 Alk een lager alkyleen radikaal is met minstens 3 koolstofatomen

X een lid is van de klasse bestaande uit waterstof en het methyl radikaal; en

R een lid is van de klasse bestaande uit een primair, secundair of tertiair amino radikaal.

10 Typische voorbeelden van de lagere alkylphenyl reeksen, die Ar en Ar' kunnen voorstellen, zijn tolyl, ethylphenyl, amyl en dergelijke meer.

Het radikaal Alk stelt een lager alkyleen radikaal voor met minstens 3 koolstofatomen omvattende trimethyleen, propyleen, butyleen, methylpropyleen, tetramethyleen en pentamethyleen. Speciaal aan te stippen  
15 in deze uitvinding zijn de stoffen waarin Alk een trimethyleen radikaal is.

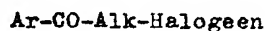
De primaire, secundaire en tertiaire amino radicalen - voorgesteld door R - zijn leden van de klasse bestaande uit  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-N(CH}_3\text{)-phenyl}$ , anilino, benzylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, methylmorfolino, dimethylmorfolino, piperazino en phenylpiperazino radicalen. R kan  
20 eveneens radicalen voorstellen met formule NH (lager alkyl) en N (lager alkyl) $_2$ , waarin het lager alkyl radikaal methyl, ethyl, vertakt of onvertakt propyl, butyl, amyl of hexyl voorstelt.

De beschreven stoffen bezitten krachtige biologische eigenschappen als apomorfine inhibitors en doordat ze barbituraten potentialiseren. In  
25 therapeutische hoeveelheden vertonen zij weinig of geen Parkinson-achtige nevenverschijnselen, hypnose en corticale inhibitie. Zij zijn derhalve zeer nuttig als specifieke anti-braakmiddelen.

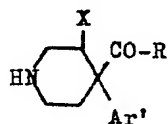
De organische basen van deze uitvinding vormen pharmaceutisch aan-  
vaardbare zouten met een verscheidenheid van anorganische en sterke  
organische zuren zoals zwavelzuur, fosforzuur, zoutzuur, broomwaterstof-  
zuur, joodwaterstofzuur, sulfaminezuur, citroenzuur, melkzuur, maleïnezuur,  
5 appelzuur, barnsteen zuur, wijnsteen zuur, kaneelzuur, azijnzuur, benzoëzuur,  
gluconzuur, ascorbinezuur en verwante zuren.

Zij vormen tevens quaternaire ammonium zouten met een verscheidenheid van  
organische esters van zwavelzuur, halogeenwaterstofzuur en aromatische  
sulfonzuren. Tussen deze esters zijn nog te vernoemen methylchloride en  
10 -bromide, ethylchloride, propylchloride, butylchloride, isobutylchloride,  
benzylchloride en -bromide, fenethylbromide, naphthylmethylchloride, di-  
methylsulfaat, diethylsulfaat, methylbenzeensulfonaat, ethyl tolueensul-  
fonaat, ethyleen chloorhydrine, propyleenchloorhydrine allyl bromide,  
methallyl bromide en crotyl bromide.

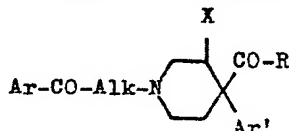
15 De stoffen dezer uitvinding kunnen bereid worden door de condensatie  
van een aroylalkylhalide met de formule



met een gepast uitgekozen 4-arylpiperidine carboxamide



20 waarbij een stof wordt bekomen met volgende formule



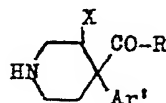
waarin Alk, Ar, Ar', R en X de hierboven aangeduide betekenis hebben.

De reactie kan worden uitgevoerd in een inert oplosmiddel zoals een  
aromatische koolwaterstof, b.v. benzeen, tolueen, xyleen, een lager alkanol  
25 b.v. ethanol, propanol, butanol of een lager alkanon, b.v. aceton, butanon,  
pentanon of hexanon. Een buitengewoon bruikbaar oplosmiddel voor de be-  
reiding is het 4-methyl-2-pentanon. De uitgevoerde reactie kan bespoedigd  
worden door hogere temperaturen te bezigen.

De als tussenprodukten gebezigde aroylalkylhaliden kunnen best bereid worden door middel van de Friedel-Crafts reactie (omvattende deze zachtere variatie), waarbij gebruikt wordt b.v.  $\gamma$ -chloorbutyryl chloride er benzeen of een gepast gesubstitueerd benzeen zoals toluen en xyleen  
 5 een gehalogeneerd benzeen zoals chloorbenzeen, broombenzeen en fluorbenzeen of een alkoxybenzeen zoals anisole en phenetole.

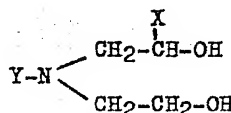
Deze tussenprodukten kunnen eveneens bereid worden door behandeling van een  $\omega$ -haloalkanonitrile met een geschikt arylmagnesiumbromide, gevolgd door hydrolyse van het omzettingsprodukt.

10 De stoffen met formule



waarin  $Ar'$ , R en X de hierboven aangeduide betekenis hebben en die als tussenprodukten worden gebruikt in de hoger beschreven bereidingswijze, worden op de volgende wijze bereid :

15 Vooreerst wordt een mengsel van 1 mol van volgende stof  
 $HO-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH(X)-OH$  en 0.5 mol natrium carbonaat in een 2-N waterige oplossing verwarmd op ongeveer  $70 - 95^\circ C$ . Op deze temperatuur wordt 1 mol toegevoegd van de stof  $Y-Cl$ , waarin X de betekenis heeft als boven aangeduid en Y een radikaal is in staat om het nitrogeen atoom te be-  
 20 schermen zoals p-tolueensulfonyl of benzyl. Dit mengsel wordt verhit - tot ongeveer  $95^\circ C$  gedurende 1 uur. Na extractie met ether, wordt het oplosmiddel verdampt en het residu opgelost in 2-propanol. Ether wordt toegevoegd en het mengsel wordt koud gemaakt. De vaste stof die neerslaat wordt op een filter verzameld en gedroogd waardoor een stof wordt  
 25 voortgebracht met de formule

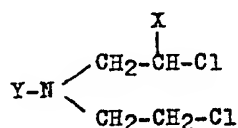


waarin X en Y de boven aangegeven betekenis hebben.

8

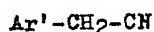
Wanneer X een methyl radikaal is en Y een 4-tolueensulfonyl radikaal, kan de stof gezuiverd worden door ze te kristalliseren uit een 1:3 mengsel van ethanol en aceton. Het aldus bekomen N-( $\beta$ -hydroxyethyl)-N-( $\beta$ -hydroxypropyl)-4-tolueensulfmaide smelt op ongeveer 66.2 - 68.2°C

- 5 Een mengsel van 1.73 mol van het voorgaande produkt en 6 mol thienyl chloride wordt gedurende 1 uur verwarmd op ongeveer 125°C en vervolgens afgekoeld. Het overmaat thienyl chloride wordt verdampt en het residu opgelost in tolueen, gefilterd en verdampt waardoor een stof met formule

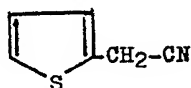


- 10 wordt bekomen, waarin Y en X de hoger aangegeven betekenis hebben (Wanneer Y een benzyl radikaal is, wordt deze stof bekomen als het hydrochloride).

- Een mengsel van 0.46 mol van het bovenvermelde dichloride in ongeveer 2.5 mol tolueen en 1 mol sodamide wordt op ongeveer 45°C verwarmd. Vervolgens wordt ongeveer 0.43 mol van een nitril met formule
- 15

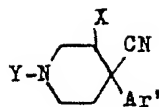


- deelsgewijze toegevoegd om de exothermische reactie te controleren. (Wanneer Ar' thienyl is, wordt een enigszins verschillende methode om de aanvangsprodukten te combineren gebruikt. Aan een geroerde en afgekoelde suspensie van sodamide in tolueen wordt het nitril met formule
- 20



- toegevoegd. Vervolgens wordt een oplossing van het dichloride in tolueen deelsgewijze toegevoegd aan dit mengsel, waarna de temperatuur oploopt, tot ongeveer 47°C. Dit mengsel wordt daarna langzaam tot aan kooktemperatuur verwarmd en op deze temperatuur gehouden gedurende 1 tot 5 uren.
- 25 Na afkoeling tot 0°C wordt het mengsel met water gedecomposeerd. Het vaste neerslag wordt op een filter vergaard en gedroogd waarbij een stof verkregen wordt met formule

Q



waarin Y, X en Ar' de hoger aangegeven betekenis hebben.

De stoffen waarin X waterstof is kunnen gezuiverd worden door kristallizatie uit water en methanol. In geval Y benzyl is, kunnen de hydrochloriden van deze stoffen bereid worden door een oplossing van de stof te  
5 behandelen met zoutzuurgas en het neerslag te verzamelen. Karakteristieke stoffen bezitten dan volgende fysische constanten :

1-benzyl-4-cyaan-4-(3-t lyl)piperidine hydrochloride; smeltpunt op  
ongeveer 247.5 - 249.3°C

10 1-benzyl-4-cyaan-4-(4-tolyl)piperidine hydrochloride; smeltpunt op  
ongeveer 281.6 - 282.9°C

1-(4-tolueensulfonyl)-4-cyaan-4-(3-chloorphenyl)piperidine; smeltpunt  
ongeveer 179.6 - 180.4°C

1-(4-tolueensulfonyl)-4-cyaan-4-(3-tolyl)piperidine; smeltpunt op  
ongeveer 190 - 191°C

15 1-(4-tolueensulfonyl)-4-cyaan-4-(2-thienyl)piperidine; smeltpunt op  
ongeveer 149.8 - 150°C onder decompositie

Wanneer X een methyl radikaal is, worden 2 optische actieve stereo-  
isomeren gevormd. Voor de bereiding dezer stoffen wordt juist dezelfde  
bereidingswijze gevolgd als boven aangegeven; De isomeren worden door  
20 gefractioneerde kristallizatie gescheiden, typische uit aceton. In de vol-  
gende beschrijving wordt de isomeer, die bij het begin dezer gedeeltelijke  
kristallizatie onstaat,  $\alpha$  genoemd en de tweede isomer  $\beta$ . Deze terminologie  
heeft geen uitstaan met de werkelijke configuratie van het molecule.  
Typische stoffen op deze manier verkregen zijn :

25 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-cyaan-4-(4-chloorphenyl)piperidine;  
smeltpunt op ongeveer 205 - 206°C

1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-cyaan-4-(4-fluoorphenyl)piperidine  
smeltpunt op ongeveer 141.8 - 142.8°C

1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\beta$ -methyl-4-cyaan-4-(4-fluoorphenyl)piperidine  
smeltpunt op ongeveer 204.5 - 205.5°C

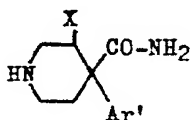
601228

1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-cyaan-4-(4-tolyl)piperidine;  
smaltpunt op ongeveer 209.5 - 210.2°C

1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-cyaan-4-phenyl-piperidine; smaltpunt  
op ongeveer 146.2 - 148°C

5      1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\beta$ -methyl-4-cyaan-4-phenyl-piperidine; smaltpunt  
op ongeveer 217 - 218°C

De voorgaande nitriles kunnen rechtstreeks gehydrolyzeerd worden met  
zuur, waardoor de carboxamiden ontstaan. In deze bereidingswijze wordt  
een mengsel van 6 delen van het nitril, 18 delen geconcentreerd zwavel-  
10      zuur en ongeveer 1 deel water gedurende 15 uren verwarmd op ongeveer 100°C.  
Het mengsel wordt vervolgens in ijswater gegoten, alkalisch gemaakt en  
geëxtraheerd met chloroform. Het extract wordt gedroogd, waardoor de base  
van de stof met formule



15      wordt verkregen. Wanneer men het hydrochloride wil bekomen, wordt de base  
opgelost in een gepast organisch oplosmiddel zoals aceton en ether. De  
oplossing wordt vervolgens verzadigd met zoutzuurgas. Het hydrochloride  
hetwelk neerslaat kan vervolgens gezuiverd worden door herkristallisatie  
uit 2-propanol. Stoffen op deze wijze bekomen zijn :

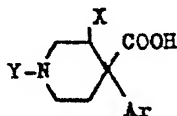
20      3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxamide hydrochloride, met smaltpunt  
op ongeveer 206.5 - 211°C

3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxamide, smaltpunt op ongeveer  
190 - 192.8°C

25      3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxamide hydrochloride; smaltpunt  
op ongeveer 296.5 - 299°C

Voor de bereiding van gesubstitueerde amides wordt een andere reactie  
opvolging gebruikt. Een mengsel van 1 deel van het boven aangehaalde nitril,  
1 deel kaliumhydroxyde en 10 delen van een gepast oplosmiddel, zoals  
methanol, ethanol of ethyleen glycol, wordt in een autoclave gedurende

gedurende 9 uren verwarmd op ongeveer 180°C. Na afkoeling wordt het mengsel ontkleurd en vervolgens verdampt. Het residu wordt in water opgelost en de oplossing alkalisch gemaakt. Het vaste neerslag wordt op een filter verzameld en vervolgens met kokend water gezuiverd; waardoor het zuur met formule



ontstaat.

De stoffen aldus bekomen zijn :

1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-fenyl-4-carboxypiperidine; smeltpunt op ongeveer 173.5 - 175°C

10 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\beta$ -methyl-4-fenyl-4-carboxypiperidine; smeltpunt op ongeveer 209.5 - 211.4°C

1-(4-tolueensulfonyl)-4-(2(thienyl)-4-carboxypiperidine; smeltpunt op ongeveer 216.6 - 219°C

15 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-(4-chloorfenyl)-4-carboxypiperidine; smeltpunt op ongeveer 177 - 179°C

1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-chloorfenyl)-4-carboxypiperidine; smeltpunt op ongeveer 221 - 222.5°C

1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine; smeltpunt op ongeveer 226.5 - 228.5°C

20 1-benzyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine; smeltpunt op ongeveer 280 - 283°C

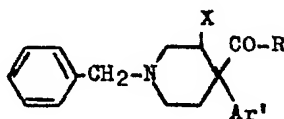
1-benzyl-4-(4-chloorfenyl)-4-carboxypiperidine hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 257.9 - 261°C

25 Wanneer Y benzyl is, worden de gesubstitueerde amides bereid door 0.25 mol van het boven bereid zuur en 2 mol thionyl chloride gedurende 2 uren aan de terugvloeiakoelen te koken.

601228

Na verdampen van het overmaat thienyl chloride wordt het residu met benzeen behandeld. Het vaste neerslag wordt op een filter verzameld, fijn verdeeld en in benzeen gesuspenseerd. De suspensie wordt gekoeld en vervolgens 1.25 mol van een stof met formule HR, waarin R de boven gedefi-  
 5 niëerde betekenis heeft, deelsgewijze toegevoegd gedurende 15 minuten. Het mengsel laat men vervolgens afkoelen tot kamertemperatuur, gedurende 12 uren geroerd en alkalisch gemaakt. Na extraheren met een benzeen-ether mengsel, wordt het extract gedroogd en verdampt. Het vaste residu is een stof met volgende formule :

10



waarin Ar', R, X en Y de boven aangegeven betekenis hebben. De volgende typische stoffen worden op deze wijze bekomen :

- 1-benzyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholide; smeltpunt op ongeveer 136.6 - 138.7°C
- 15 1-benzyl-4-(4-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 136.4 - 140.1°C
- 1-benzyl-4-phenylpiperidine-4-(N-methyl)-N-carboxy-anilide hydrochloride smeltpunt op ongeveer 220 - 221°C
- 1-benzyl-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op  
 20 ongeveer 105 - 108°C
- 1-benzyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 155 - 156°C
- 1-benzyl-4-(3-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 95.4 - 98.6°C
- 25 1-benzyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide, smeltpunt op ongeveer 73.4 - 74.6°C
- 1-benzyl-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholide; smeltpunt op ongeveer 156 - 158°C

601228

1-benzyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine piperidide; smeltpunt op ongeveer 121 - 121.5°C

1-benzyl-4-phenylpiperidine-4-(N-benzyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 129.5 - 130.5°C

5 1-benzyl-4-phenylpiperidine-4-(N-phenyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 261.0 - 262.5°C

1-benzyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 165.5 - 166.5°C

10 1-benzyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide; smeltpunt op ongeveer 138.2 - 139.8°C

1-benzyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide; smeltpunt op ongeveer 132.8 - 134°C

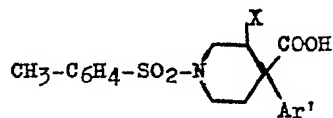
1-benzyl-4-phenylpiperidine-4-(N-methyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 135.2 - 136.4°C

15 1-benzyl-4-phenylpiperidine-4-(N-tert.butyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 127.4 - 128.2°C

1-benzyl-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 141 - 142.8°C

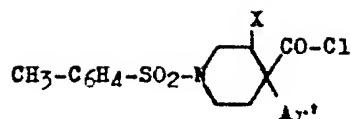
20 1-benzyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 137 - 138°C

Wanneer Y een tolu eensulfonyl radikaal is, wordt de volgende reactie gebruikt. Een suspensie van 0.25 mol van het zuur

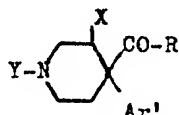


25 2 mol thionyl chloride en 5 mol benzeen wordt gedurende 2 uren aan de terugvloei koeler gekookt, afgekoeld en gefiltreerd. Na ontkleuren met active houtskool wordt de oplossing verdampt en het vaste residu kan gezuiverd worden door het te verpoederen met petroleum ether. De stof heeft volgende formule :

501228



Aan een geroerde oplossing van dit zuurhalide in benzene wordt deelsgewijze  
 - onder afkoeling - 1.5 mol van een stof met formule HR, waarin R de  
 boven aangegeven betekenis heeft, toegevoegd. Nadat de toevoeging is vol-  
 tooid, wordt het mengsel gedurende 10 uren op kamertemperatuur geplaatst  
 en het vaste neerslag wordt verzameld, waardoor een stof met volgende  
 formule ontstaat :



Volgende typische stoffen worden op dezelfde wijze bekomen :

- 10 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N-methyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 219.5 - 221.3°C
- 1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide, smeltpunt op ongeveer 159.4 - 163°C
- 1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide;  
 15 smeltpunt op ongeveer 227 - 232°C
- 1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide;  
 smeltpunt op ongeveer 174.5 - 176°C
- 1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide;  
 smeltpunt op ongeveer 239.5 - 241.5°C
- 20 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 186.6 - 187.4°C
- 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 194 - 195°C
- 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide;  
 25 smeltpunt op ongeveer 161.8 - 163°C
- 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 152 - 154°C
- 1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide;  
 smeltpunt op ongeveer 184.2 - 185°C

601228

1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide;  
smeltpunt op ongeveer 189.4 - 190°C

1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide;  
smeltpunt op ongeveer 149 - 150.5°C

5 1-(4-tolueensulfonyl)-4-(2(thienyl)-4-carboxypiperidine

1-(4-tolueensulfonyl)-3 $\alpha$ -methyl-4(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine  
pyrrolidide

1-(4-tolueensulfonyl)-4-(3-chloorphenyl)-piperidine-4-(N,N-dimethyl)  
carboxamide; smeltpunt op ongeveer 152 - 156°C

10 1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-ethylphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide;  
smeltpunt op ongeveer 131.2 - 133°C

1-(4-tolueensulfonyl)-4-(3-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide  
smeltpunt op ongeveer 164.6 - 167.6°C onder decompositie

15 1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine morpholide;  
smeltpunt op ongeveer 219.5 - 221°C

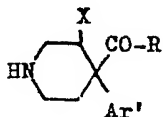
1-(4-tolueensulfonyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperidine-4-(N,N-dimethyl)  
carboxamide; smeltpunt op ongeveer 147 - 151.6°C

1-(4-tolueensulfonyl)-4-(4-fluoorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)  
carboxamide; smeltpunt op ongeveer 87 - 133°C

20 De amides van de laatste formule kunnen gemakkelijk omgezet worden tot  
hun analogen, die ongesubstitueerd zijn bij het piperidine nitrogeen, en  
zulks op 1 of 2 manieren.

De eerste bereidingswijze om de beschermende groep Y te verwijderen,  
is te verkiezen wanneer Y een 4-tolueensulfonyl radikaal is. Een mengsel  
25 van 1 deel van het boven gemaakte amide, 1 deel phenol en 10 delen van een  
30 % oplossing waterstofbromide in azijnzuur wordt gedurende 20 uren  
geroerd op kamertemperatuur en vervolgens verdeeld tussen ether en water.  
De waterige oplossing wordt verwijderd, alkalisch gemaakt en vervolgens

geëxtraheerd met chloroform. Het chloroform extract wordt gedroogd en vervolgens verdampt. Het residu kan gezuiverd worden, waardoor de base met volgende formule ontstaat :



- 5 of kan in ether opgelost worden. De oplossing wordt met zoutzuurgas verzadigd. Het vaste hydrochloride neerslag kan dan verzameld worden op een filter. Volgende typische stoffen kunnen op deze wijze worden bekomen :
- 3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 252.4 - 255°C
- 10 3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 236.5 - 238.5°C
- 3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide; smeltpunt op ongeveer 111.5 - 114°C
- 15 3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 259.6 - 260.8°C
- 3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 255.8 - 257.6°C
- 3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 129.2 - 132.4°C
- 20 3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 247 - 249°C
- 3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 230 - 231°C
- 25 3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 243 - 245°C
- 3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 123.8 - 124.6°C

601228

3 $\alpha$ -methyl-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 268 - 270°C onder decompositie

4-(3-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 105 - 106°C

5 4-phenyl-4-carboxypiperidine 2,6-dimethylmorpholide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 90 - 152°C onder decompositie

4-(4-ethylphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 109.5 - 110.5°C

10 4-(3-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 121.5 - 123.8°C

4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine morpholide; smeltpunt op ongeveer 133 - 136°C

4-(3-methoxyphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 205 - 206°C

15 4-(4-fluoorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride smeltpunt op ongeveer 199.5 - 203°C

4-phenyl-4-carboxypiperidine-4-phenylpiperazide; smeltpunt op ongeveer 126 - 129°C

20 4-(2-thienyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 162 - 211°C

4-phenylpiperidine-4-(N-isopropyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 211.5 - 212.5°C

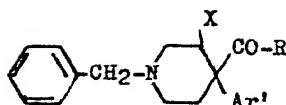
4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 139.6 - 140.4°C

25 4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 227 - 228°C

4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 146.8 - 147.6°C

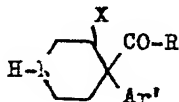
30 Een tweede bereidingswijze is te verkiesen wanneer Y benzyl is. Een mengsel van 20 delen van een amide met volgende formule

601228



en 150 delen 2-propanol en 50 delen water wordt op ongeveer 30°C in tegenwoordigheid van een palladium kool katalizator gehydrogeneerd.

Na opname van de berekende hoeveelheid waterstof, wordt het mengsel  
5 verwarmd en vervolgens gefiltreerd. Het filtraat verdampt en het vaste residu wordt gezuiverd, waardoor een stof wordt verkregen met formule



Volgende stoffen kunnen op deze wijze worden bekomen :

- 4-phenylpiperidine-4-carboxamide; smeltpunt op ongeveer 154 - 155°C
- 10 4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 74.5 - 81°C
- 4-(4-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 126 - 130°C
- 4-(3-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op  
15 ongeveer 99.2 - 101.1°C
- 4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 235.8 - 236.5°C
- 4-phenylpiperidine-4-(N-tert.butyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 276.8 - 278°C
- 20 4-phenylpiperidine-4-N-carboxyanilide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 218.5 - 222°C
- 4-phenylpiperidine-4-(N-benzyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 278 - 279.5°C
- 4-phenylpiperidine-4-N-methyl-N-carboxyanilide hydrochloride; smeltpunt  
25 op ongeveer 275 - 276°C
- 4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 142.2 - 142.8°C
- 4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 109 - 110°C
- 30 4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 126 - 127.4°C

4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op  
ongeveer 229 - 230.5°C

4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide; smeltpunt op ongeveer 125-126°C

4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholide; smeltpunt op ongeveer

5 142 - 142.8°C

4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholide; smeltpunt op ongeveer  
110.4 - 111.2°C

4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide; smeltpunt op ongeveer  
122 - 123.5°C

10 4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine piperidide; smeltpunt op ongeveer  
104.8 - 107°C

De stoffen, die het voorwerp dezer uitvinding uitmaken, alsmede hun  
bereidingswijzen, zullen nader worden toegelicht aan de hand der hier-  
navolgende Voorbeelden :

-----

15

#### Voorbeeld 1

Een oplossing van 71 delen  $\gamma$ -chloorbutyrylchloride en 63 delen benzeen  
worden onder roeren en afkoelen toegevoegd aan een suspensie van 71 delen  
aluminium chloride en 310 delen benzeen. Nadat de toevoeging is voltooid  
wordt het koelbad verwijderd, en wordt het roeren gedurende 30 minuten  
20 voortgezet. Het reactiemengsel wordt in ijswater uitgegoten. De benzeen-  
laag wordt afgescheiden, gedroogd op watervrij natrium sulfaat en gefil-  
treerd. Het filtraat wordt geconcentreerd onder geraduceerde druk ten einde  
de benzeen te verwijderen en het residu wordt gedestilleerd, waardoor  
 $\gamma$ -chloorbutyrophenon wordt verkregen, hetwelk op ongeveer 134 - 137°C  
25 kookt bij 5 mm druk.

Door equimolaire substitutie van de geschikte aanvangsmaterialen,  
worden de volgende stoffen bekomen :

$\omega$ -chloorhexanophenon

$\gamma, \beta$ -dichloorbutyrophenon

30  $\gamma$ -chloor-4-methoxybutyrophenon ;  $b_g = 175^\circ\text{C}$

$\gamma$ -chloor-4-joodbutyrophenon

$\gamma$ -chloor- $\beta$ -methoxybutyrophenon

$\gamma$ -chloor-4-fluoorbutyrophenon;  $b_g = 136 = 142^\circ\text{C}$

Voorbeeld 2

Een mengsel van 5.4 delen  $\gamma$ -chloorbutyrophenon, 6 delen  $3\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxamide, 8.5 delen natriumcarbonaat 0.1 deel kaliumiodide en 200 delen 4-methyl-2-pentanon wordt gedurende 72 uren  
 5 aan de terugvloeiakoeler gekookt, afgekoeld en gefiltreerd. Het filtraat wordt verdampt en het residu opgelost in watervrije ether. Na filtreren om de anorganische zouten te verwijderen, wordt zoutzuurgas door de oplossing geleid. Het vaste neerslag wordt op een filter verzameld, geherkristalliseerd uit 2-propanol en gedroogd, waardoor 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-  
 10  $3\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxamide hydrochloride wordt verkregen; smeltpunt op ongeveer 196.2 - 198.6°C

Voorbeeld 3

Door de geschikte aanvangsmaterialen in het voorgaande Voorbeeld te substitueren, kunnen de volgende stoffen bereid worden :

15 1-( $\gamma$ -benzoyl)- $3\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 267.5 - 268°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-phenylpiperidine-4-(N-methyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 209.5 - 212°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide  
 20 hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 214.5 - 215.5°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)- $3\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 238 - 239°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(3-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 200 - 201.4°C

25 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 227 - 228.5°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 232 - 233°C

1-( $\omega$ -benzoylpentyl)-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride

601228

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide  
hydrochloride. De base hiervan smelt op ongeveer 69.5 - 71.5°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)  
carboxamide. Het oxalaat hiervan smelt op ongeveer 163 - 167.8°C

5 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carbo-  
xamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 186.8 - 188.6°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochlo-  
ride; smeltpunt op ongeveer 203 - 204°C. Een tweede fractie bekomen door  
afkoeling tot -20°C, smelt op ongeveer 207 - 209°C

10 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide.  
Het oxalaat hiervan smelt op ongeveer 171.6 - 174.6°C onder decompositie

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide. Het  
oxalaat hiervan smelt op ongeveer 200 - 203°C onder decompositie.

15 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydro-  
chloride; smeltpunt op ongeveer 200 - 201.5°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide.  
Het oxalaat ervan smelt op ongeveer 206 - 208°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide  
hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 216 - 218°C

20 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-trifluoormethylphenyl)-4-carboxypiperidine  
pyrrolidide hydrochloride.

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide; smeltpunt  
op ongeveer 132.6 - 133.5°C

25 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide.  
Het oxalaat hiervan smelt op ongeveer 180.1 - 182°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide hydrochlo-  
ride; smeltpunt op ongeveer 285°C onder decompositie

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide.  
Het oxalaat ervan smelt op ongeveer 181.5-184.5°C

601228

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-3 $\beta$ -methyl-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 220.5 - 221.5°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 244 - 248°C

5 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 224 - 225°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-ethylphenyl)-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride

10 1-[ $\gamma$ -(4-methoxybenzoyl)propyl]-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 194 - 195.2°C

1-[ $\gamma$ -(3-methoxybenzoyl)propyl]-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride

#### Voorbeeld 4

Een mengsel van 84 delen thiopheen, 141 delen  $\gamma$ -chloorbutyryl chloride en 870 delen benzeen wordt tot ongeveer 0°C afgekoeld. Onder behoud van deze temperatuur, worden 260 delen stannic chloride toegevoegd over een tijdsperiode van 2 uren. Nadat de toevoeging is voltooid, wordt het koelbad verwijderd en wordt verder geroerd gedurende ongeveer een uur. Het reactie mengsel wordt dan in een mengsel van 60 delen geconcentreerd hydrochloride en 450 delen ijswater gegoten. De organische laag wordt afgescheiden, gewassen met water, gedroogd op watervrij calciumchloride en gefiltreerd. Het filtraat wordt onder verminderde druk geconcentreerd. Het residu wordt gedistilleerd, waardoor 2-( $\gamma$ -chloorbutyryl)-thiopheen wordt verkregen, hetwelk op 144 - 146°C kookt onder een druk van 11 mm

25

#### Voorbeeld 5

Uit 4.9 delen 4-phenylpiperidine-4-(N-tert.butyl)carboxamide hydrochloride, wordt de vrije base vrijgemaakt door 4.9 delen van het zout

601228

in water op te lossen, de oplossing alkalisch te maken ze te extraheren met chloroform en het organisch extract te verdampen. Het residu 5.3 delen natriumcarbonaat en 0.1 deel kaliumiodide en 60 delen 4-methyl-2-pentanon worden tezamen geroerd. Aan deze oplossing worden deelsgewijze 5 4.3 delen 2-( $\gamma$ -chloorbutyryl)thiopheen in 60 delen 4-methyl-2-pentanon toegevoegd. Nadat het mengsel gedurende 48 uren aan de terugvloeiakoeler wordt gekookt, wordt het afgekoeld en met water gewassen. De organische oplossing wordt gedroogd en verdampt. Het residu wordt in methanol opgelost. Aan deze oplossing moet vervolgens toegevoegd een oplossing van 10 oxaalzuur eveneens in methanol. Het vaste neerslag wordt op een filter verzameld en gedroogd, zodat men 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl/-4-phenylpiperidine-4-(tert.butyl)-carboxamide oxalaat bekomt, hetwelk op ongeveer 219 - 220.5°C smelt.

#### Voorbeeld 6

15 Door equimolaire hoeveelheden van de geschikte aanvangsmaterialen in het voorgaande Voorbeeld te substitueren, worden volgende stoffen bekomen :

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl/-4-phenylpiperidine-4-(N-phenyl)carboxamide.  
Het oxalaat hiervan smelt op ongeveer 217 - 220.8°C onder decompositie.

20 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl/-4-phenylpiperidine-4-(N-benzyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 182.4 - 184.2°C.

1- $\omega$ -(2-thenoyl)pentyl/-4-phenylpiperidine-4-(N-benzyl)carboxamide hydrochloride

25 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl/-4-phenylpiperidine-4-(N-methyl)-4-(N-phenyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 231.6 - 232.5°C

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl/-3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 244 - 245.2°C

- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(3-tolyl)-piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 206.5 - 207.7°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 242.5 - 243.5°C
- 5 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 245 - 246.4°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-methoxyphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 232 - 236°C
- 10 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide. Het oxalaat ervan smelt op ongeveer 149 - 153.2°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 193.2 - 194.5°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine piperidine hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 243.5 - 245°C
- 15 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidine. Het oxalaat ervan smelt op ongeveer 184 - 187°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidine hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 209 - 210°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidine hydrochloride
- 20 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 125.4 - 127°C. Het hydrochloride smelt op ongeveer 229 - 235°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 231.5 - 232°C
- 25 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 194.8 - 195.8°C. Het oxalaat smelt op ongeveer 205 - 206°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 231 - 232.5°C

601228

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-fluoorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl) carboxamide. Het oxalaat smelt op ongeveer 218 - 219°C

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl) carboxamide. Het oxalaat smelt op ongeveer 182 - 184°C

5 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-ethylphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 184.6 - 185.6°C

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 213.5 - 214.5°C

10 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine morpholide oxalaat. Smeltpunt op ongeveer 222.5 - 223.5°C

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 233.5 - 235.5°C

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 174 - 178°C onder decompositie

15 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 235 - 238°C

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 237 - 240°C

20 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 245 - 247°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenylpiperidine-4-carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 250.6 - 252°C onder decompositie

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 229.5 - 231°C

25 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine carboxamide; smeltpunt op ongeveer 169.6 - 171°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-tolyl)piperidine-4-carboxamide; smeltpunt op ongeveer 145 - 148.6°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-ethylphenyl)piperidine-4-carboxamide

8

601228

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-phenylpiperidine-4-(N-methyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 143 - 144°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-phenylpiperidine-4-(N-phenyl)carboxamide. Het oxalaat smelt op ongeveer 202.5°C

5 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-phenylpiperidine-4-(N-benzyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 231.5 - 232.8°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 119 - 120°C

10 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide. Het oxalaat smelt op ongeveer 168.4 - 169.8°C onder decompositie

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 203.2 - 204.2°C

15 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-(3-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 122.5 - 123.5°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-(4-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 132.6 - 135°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 135 - 137°C

20 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-(4-methoxyphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide. Het oxalaat smelt op ongeveer 160 - 168°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat

25 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 81 - 83.4°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-3 $\alpha$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide. Het oxalaat smelt op ongeveer 161 - 165°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-3 $\beta$ -methyl-4-phenylpiperidine-4-(N,N-diethyl)carboxamide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 179 - 180°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenylpiperidine-4-(N-methyl)-4-(N-phenyl)carboxamide. Het oxalaat smelt op ongeveer 211 - 212°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide; smeltpunt op ongeveer 102.5 - 103.5°C

5 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-carboxypiperidine piperidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 173 - 176°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide; smeltpunt op ongeveer 88 - 89°C

10 1- $\omega$ -(4-fluoorbenzoyl)pentyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperidide

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide smeltpunt op ongeveer 104 - 105.2°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 188.4 - 189.6°C

15 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 100.2 - 102°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 93.8 - 94.8°C Het oxalaat smelt op ongeveer 209 - 210.5°C

20 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 143.4 - 146.8°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 199.5 - 201°C

25 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 212 - 213°C

1- $\gamma$ -(4-chloorbenzoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 213 - 214°C

1- $\gamma$ -(4-joodbenzoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride.

- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine morpholide  
hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 255 - 257°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine  
morpholide; smeltpunt op ongeveer 119 - 120°C
- 5 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-3 $\beta$ -methyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine  
morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 203.5 - 205°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine  
pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 218.5 - 219.5°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(3-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine  
10 pyrrolidide oxalaat.
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-ethylphenyl)-4-carboxypiperidine  
pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 198 - 199°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine 2,6-dimethyl-  
morpholide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 186 - 187°C
- 15 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine morpholi-  
de hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 239 - 240.5°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine morpho-  
lide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 226.5 - 229.3°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-trifluoormethylphenyl)-4-carboxy-  
20 piperidine morpholide hydrochloride
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-ethylphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)  
carboxamide. Het oxalaat hiervan smelt op ongeveer 209.5 - 210.2°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-ethylphenyl)-4-carboxypiperidine  
morpholide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 197.5 - 198.5°C
- 25 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine  
morpholide; smeltpunt op ongeveer 131 - 132°C. Het oxalaat smelt op  
ongeveer 210 - 213°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine  
2-methylmorpholide oxalaat.

- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-fluoorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 188.3 - 193°C onder decompositie
- 5 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(3-methoxyphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 196 - 198.6°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenylpiperidine-4-(N-isopropyl)carboxamide; smeltpunt op ongeveer 153.5 - 155°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine 4-phenylpiperazide; smeltpunt op ongeveer 165 - 166.2°C
- 10 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine piperazide
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(4-ethylphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 185.6 - 187.4°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(3-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 193.5 - 196°C
- 15 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine morpholide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 218.5 - 219.6°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(2-thienyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 192 - 194°C
- 20 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(2,4-xylyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 159.6 - 163.6°C
- 1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(2,4-xylyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 164.4 - 166.4°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-3 $\alpha$ -methyl-4-(4-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 223.5 - 225.5°C
- 25 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 204 - 210°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-fluoorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide; smeltpunt op ongeveer 100.4 - 103.2°C
- 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(2-thienyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 175 - 180°C

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(3-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 197 - 198.5°C

1- $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl-4-(3-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 217 - 218°C

5 1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(4-ethylphenyl)-4-carboxypiperidine morpholine oxalaat; smeltpunt op ongeveer 206.5 - 207.5°C

1- $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine morpholide hydrochloride; smeltpunt op ongeveer 217 - 222.5°C

10 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(3-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 203 - 204°C

1-( $\delta$ -benzoylbutyl)-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 187 - 188°C

1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(3-chloorphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 208 - 209.3°C

15 1- $\gamma$ -(4-chloorbenzoyl)propyl-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat; smeltpunt op ongeveer 202.5 - 203.5°C

#### Voorbeeld 7

Door - in de bereidingswijze van Voorbeeld 1 - 3-xyleen en 4-xyleen te substitueren, bekomt men  $\gamma$ -chloor-2,4-dimethylbutyrophenon (kookpunt op ongeveer 140 - 146°C bij 5 mm druk) en  $\gamma$ -chloor-2,5-dimethylbutyrophenon (kookpunt op ongeveer 142 - 148°C bij 7 mm druk).

Een mengsel van 4.2 delen  $\gamma$ -chloor-2,5-dimethylbutyrophenon, 6 delen 4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide, 12 delen natriumcarbonaat, 0.1 deel kaliumiodide en 280 delen 4-methyl-2-pentanon wordt gedurende 59 uren aan de terugvloeiakoeler gekookt en vervolgens gefiltreerd. Het filtraat wordt verdampt en het residu opgelost in 2-propanol. Aan deze oplossing wordt oxaalzuur in 2-propanol toegevoegd. Het neerslag wordt op een

filter verzameld, met aceton gewassen en vervolgens hergekristalliseerd uit methanol, waardoor men 1-[ $\gamma$ -(2,5-dimethylbenzoyl)propyl]-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat bekomt met als smeltpunt 183.6 - 184°C.

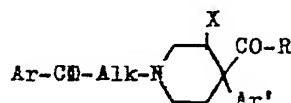
5 Door de geschikte aanvangsprodukten in de hiervoor aangehaalde bereidingswijze te substitueren bekomt men

1-[ $\gamma$ -(2,4-dimethylbenzoyl)propyl]-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat (smeltpunt 186.5 - 187.5°C en

10 1-[ $\gamma$ -(2,4-dimethylbenzoyl)propyl]-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide oxalaat.

### Conclusies

1. Werkwijze ter bereiding van een stof met formule



waarin Alk een alkyleen radikaal is met 3 à 6 C atomen

15 Ar een phenyl, alkyphenyl, xylyl, halophenyl, methoxyphenyl of thienyl radikaal is

Ar' een phenyl, alkyphenyl, xylyl, halophenyl, methoxyphenyl of trifluoor methylphenyl radikaal is

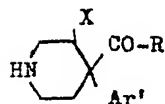
20 R een  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -alkyl,  $\text{N}-(\text{alkyl})_2$ , anilino,  $\text{N}(\text{CH}_3)$ -phenyl, benzylamino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, methylmorpholino, dimethylmorpholino, piperazino of phenylpiperazino radikaal is, en

X gelijk is aan waterstof of een methyl radikaal, met het kenmerk dat men een stof met formule

25  $\text{Ar}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{Halogeen}$

condenseert met minstens één equivalent van een stof met formule

601228



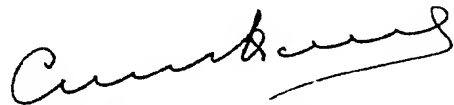
waarin Ar, Alk, X, R en Ar' de hoger aangegeven betekenis hebben.

2. Werkwijze ter bereiding van 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloorbutyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide.
3. Werkwijze ter bereiding van 1-( $\gamma$ -benzoylpropyl)-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide, met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloorbutyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide.
4. Werkwijze ter bereiding van 1-( $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl)-4-(3-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide, met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloor-4-fluoorbutyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-(3-tolyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide.
5. Werkwijze ter bereiding van 1-( $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl)-4-(4-chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide, met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloor-4-fluoorbutyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-(chloorphenyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide.
6. Werkwijze ter bereiding van 1-( $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl)-4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide, met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloor-4-fluoorbutyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-(4-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide.
7. Werkwijze ter bereiding van 1-( $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl)-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide, met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloor-4-fluoorbutyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide.

8. Werkwijze ter bereiding van 1-[ $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-phenyl-4-carboxypiperidine pyrrolidide, met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloor-4-fluoorbutyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-phenyl-carboxypiperidine pyrrolidide.
- 5 9. Werkwijze ter bereiding van 1-[ $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-(3-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide, met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloor-4-butyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-(3-methoxyphenyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide.
- 10 10. Werkwijze ter bereiding van 1-[ $\gamma$ -(2-thenoyl)propyl]-4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide met het kenmerk dat men 2-( $\gamma$ -chloorbutyryl)thiopheen condenseert met minstens één equivalent van 4-(3-tolyl)-4-carboxypiperidine pyrrolidide.
- 15 11. Werkwijze ter bereiding van 1-[ $\gamma$ -(4-fluoorbenzoyl)propyl]-4-(2,4-xylyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide, met het kenmerk dat men  $\gamma$ -chloor-4-fluoorbutyrophenon condenseert met minstens één equivalent van 4-(2,4-xylyl)piperidine-4-(N,N-dimethyl)carboxamide.

Gierle, 10 maart 1961.

Namens de aanvrager,



Dr. jur. L. van Bauwel

Volmachtdrager.